神经递质在恐惧记忆去稳定与再巩固中的作用*

李俊娇 [1] 陈伟 [2,3,4] 李常红 [1] 刘爱玲 [2,3,4] 郑希付 [2,3,4]

([1] 广东第二师范学院教师教育学院, 广州 510303)
([2] 华南师范大学心理学院; [3] 华南师范大学心理应用研究中心; [4] 广东省心理健康与认知科学重点实验室, 广州 510631)

摘要 记忆存储在神经细胞间突触连接的强度变化之中，而神经递质在调节神经元突触可塑性方面具有极为重要的作用。表达特定类型神经递质的神经元可以形成特定的神经递质系统，主要有胆碱能、多巴胺能、去甲肾上腺素能、5-羟色胺能和谷氨酸能系统等。多种类型记忆的去稳定(destabilization)过程的研究揭示，乙酰胆碱在包含新异性信息的记忆提取所引发记忆去稳定过程中发挥了重要作用；而高强度恐惧记忆之所以会抵抗记忆去稳定和再巩固，是因为在这类恐惧记忆编码过程中，去甲肾上腺素-蓝斑系统的激活导致的。其他的重要神经递质包括多巴胺、谷氨酸、γ-氨基丁酸和血清素等，也都在记忆的不同阶段对记忆可塑性产生影响。神经递质在恐惧记忆去稳定和再巩固中发挥了重要作用，但这种作用通常都不是独立产生的，而是交互作用、相互调节的，包括多巴胺-胆碱能交互、5-羟色胺-谷氨酸交互等。分子层面的神经递质的研究可以给恐惧记忆再巩固干预的研究提供很好的思路启示，未来应基于记忆去稳定的分子机制和神经递质的作用，继续探索恐惧记忆去稳定的关键因素和方法，以更好地改进基于记忆再巩固干预的对于创伤后应激障碍的临床治疗。

关键词：神经递质；条件性恐惧记忆；去稳定；再巩固；突触可塑性

The role of neurotransmitters in fear memory destabilization and reconsolidation

Abstract: Memory is stored in the strength changes of synaptic connections between neurons, and neurotransmitters play a crucial role in regulating synaptic plasticity. Neurons expressing specific types of neurotransmitters can form distinct neurotransmitter systems, including the dopaminergic,

---

* 国家自然科学基金项目(32000752, 31970996, 32200899), 教育部人文社会科学研究项目(20YJC190009)。
通信作者: 郑希付, E-mail: zhengxifu@m.scnu.edu.cn

noradrenergic, serotonergic, and glutamatergic systems. Studies on the destabilization processes of various types of memories have revealed the important role of acetylcholine in memory destabilization triggered by the retrieval of novel associative information. The resistance of high-intensity fear memories to destabilization and reconsolidation is attributed to the activation of the noradrenergic-locus coeruleus system during the encoding process of such fear memories. Other important neurotransmitters, such as dopamine, glutamate, gamma-aminobutyric acid (GABA), and serotonin, also exert influences on memory plasticity at different stages of memory formation. Neurotransmitters play significant roles in fear memory destabilization and reconsolidation, but these effects are typically not independent; rather, they involve interactions and mutual regulation, such as dopamine-cholinergic interactions and serotonin-glutamate interactions. Furthermore, this summary elaborates on the roles of the aforementioned neurotransmitters in memory reconsolidation and their interactions. The study of neurotransmitters at the molecular level can provide valuable insights for the investigation of interventions targeting fear memory reconsolidation. In the future, research should continue to explore the key factors and methods underlying fear memory destabilization based on the molecular mechanisms of memory destabilization and the role of neurotransmitters, to improve the clinical treatment of PTSD based on the reconsolidation intervene.

Keywords: neurotransmitter; conditioned fear memory; destabilization; reconsolidation; synaptic plasticity

记忆使得我们成为独一无二的自己，然而,“忘记它而微笑，胜于记住它而愁苦”——遗忘也是维持健康的重要功能。对于临床患者而言，不能遗忘负面记忆，或者出现负性记忆的过度泛化，导致了症状的持续。恐惧记忆消退是基础研究领域的重要主题，通常使用经典条件作用形成条件性恐惧记忆，即条件刺激(conditioned stimulus, CS)——无条件刺激(unconditioned stimulus, US)联结，再通过消退训练加以消除。消退训练实际上是建立起 CS- no US 的抑制性记忆，与原始记忆相竞争。在新近作用的时间阶段内抑制性记忆占优势，即表现出恐惧反应的消退，一般体现在皮肤电(skin conductance response, SCR)、恐惧增强惊跳反射(fear potentiated startle, FPS)等指标上。但新的消退记忆没有完全破坏原始恐惧记忆，即原有的记忆联结仍是完整的(Chen et al., 2021)，所以或随着时间的推移（自发恢复），或个体再次面临相同的负性刺激（重建），或回到原来恐惧记忆的环境中（续新）等，都可能引起原始恐惧的复发，这也被认为是暴露疗法在治疗焦虑障碍等疾病中具有较

高的复发率主要原因。如何利用记忆的可塑性机制引发“遗忘”，及其探索这一过程中重要因素的作用，成为研究者关注的重要问题。

1 基于记忆再巩固的恐惧记忆消除范式与边界条件

2010 年左右提出的恐惧记忆“提取-干预”范式在一定程度上解决了上述问题。研究证明，恐惧记忆形成和稳定之后并非一成不变，当受到适当的提取激活，会进入一个短暂的不稳定状态，在此期间会对新信息敏感，并需要新的蛋白质合成才能够再次稳定，这一过程被称为记忆再巩固(reconsolidation)(Nader, Schafe, & Le Doux, 2000)。进入记忆再巩固之后施加直接或间接破坏蛋白质合成的物质，就会干扰记忆重新巩固的过程，达到破坏原始恐惧记忆的效果。“提取-干预”范式也称为再巩固干预范式(reconsolidation interference paradigm)就是使用 CS 的短暂暴露激活原始记忆进入去稳定状态(destabilization)，激活神经元突触可塑性进入活跃状态，再使用行为或药物干预来破坏原始记忆的过程(M.-H. Monfils, Cowansage, Klann, & LeDoux, 2009; Schiller et al., 2010)。破坏原始的恐惧记忆连接，是彻底消除恐惧并防止复发的方法(Elsey & Kindt, 2017)。最近 20 年来，正是基于这一假设，涌现出大量通过破坏恐惧记忆再巩固来消除恐惧记忆的研究，并将与临床治疗实践结合起来，应用于蜘蛛恐惧症、演讲焦虑、创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorders, PTSD)、酒精成瘾、药物依赖的研究与干预，让这一范式的研究体现出繁荣生机(Elsey et al., 2020; Kindt, 2018b; M. H. Monfils & Holmes, 2018; Paulus, Kamboj, Das, & Saladin, 2019)。目前对于记忆再巩固的阶段，主要有两种观点，一种认为记忆再巩固是一个总体的过程，内部可以区分为记忆去稳定(de-stabilization)和记忆再次稳定(re-stabilization)两个阶段(J. L. C. Lee, 2008)；另一种分法将记忆再巩固(reconsolidation)视为一个单独的过程，即记忆再次稳定的过程，而记忆更新包括去稳定和再巩固两个阶段，这也是目前这一领域的主流观点(Troyner & Bertoglio, 2020)。本文采用后一种分法，即将记忆再巩固视为一个单独的过程，而将记忆去稳定视为再巩固前一个阶段，即开启记忆再巩固的阶段，是和记忆再巩固具有前后顺序关系的平行过程（图 1）。原始记忆从形成到更新的理论过程如图 1 所示。

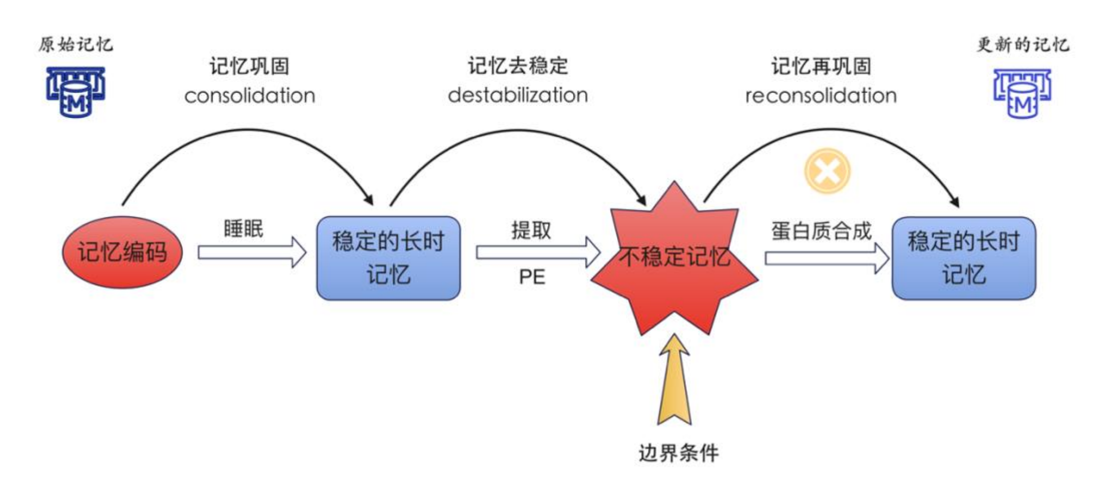


图 1 利用记忆去稳定和再巩固机制更新原始记忆

研究发现，CS 线索的短暂暴露并不必然提取记忆进入去稳定(destabilization)状态，而受制于一系列的边界条件(boundary conditions)(Zuccolo & Hunziker, 2019)，这也被认为是记忆再巩固干预的研究出现了诸多阴性结果的原因之一(Cahill & Milton, 2019)。目前公认的边界条件包括：①记忆本身边界条件，如恐惧记忆的强度、年龄、学习历史(Li et al., 2023)；②提取边界条件：提取线索的性质、呈现时间、有无预期错误(Prediction Error, PE)等(Chen et al., 2020; Junjiao et al., 2019)，以及③记忆前置状态边界条件：记忆形成前的外源性压力等(Kindt, 2018b; Zuccolo & Hunziker, 2019)。因此如何引发原始记忆的去稳定，成为使用再巩固干预范式的重要前提；而如何克服临床障碍记忆中强度造成的边界条件，也成为该范式应用于临床治疗需要解决的首要问题。我们假设，神经递质(neurotransmitters)在解决这一问题上具有优势。神经递质作为信息传递的信使，在调节神经元突触可塑性方面具有极为重要的作用。各类神经递质改变了人类的情绪、认知、行为，对于恐惧记忆的产生、维持和消退、更新都具有特殊的效果。因此通过研究神经递质的作用与机制，可以了解学习与记忆的本质，并利用其功能系统发挥作用，更好地强化适应性记忆或消退非适应性记忆，塑造人类行为，治愈精神疾病。

2 记忆去稳定与再巩固的神经生物学基础

2.1 神经元、突触可塑性与记忆的关系

Donald Olding Hebb 于 1949 年在《行为的组织》(The Organization of Behavior)一书中首次描述了突触可塑性的基本原理。突触可塑性(synaptic plasticity)的定义是神经元突触连接的长时间改变能力，而记忆就存储在中枢神经系统中的神经细胞之间突触连接的强度变化之中。突触可塑性既有外观上的表现，也有功能上的表现形式。外观表现主要为树突棘

的产生和增多，功能上的表现形式主要有长时程增强(long term potentiation, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)。对于学习和记忆而言，介导回路(mediating circuit)直接产生行为，而调控回路(modulatory circuit)在学习时会通过感觉与运动神经元间的突触对行为进行微调，调控回路是记忆的基本神经成分。短时记忆和长时记忆的形成具有不同的神经机制，短时记忆涉及到突触间联系强度的变化，包括突触联系加强或者弱化，但仅限于功能改变；而长时记忆的形成则涉及到解剖结构的变化，长时敏感化(sensitization)使神经元长出新的突触，而长时习惯化(habituation)消除某些旧的突触。新的学习还能够激活无活性的突触，或让有活性的突触失活。

短时记忆和长时记忆的形成均离不开神经递质的参与，但两者具有不同的神经基础。在分子层面上，当电信号通过轴突传输到末端神经细胞时，神经元会分泌神经递质（如 5-羟色胺），释放到突触间隙，再与突触后膜上的受体相结合，使神经元合成大量环磷酸腺苷(cyclic AMP, cAMP)，cAMP 进一步激活蛋白激酶 A(protein kinases A, PKA)，使得突触后膜上的特异性离子通道关闭，产生后膜电位，增强相应的反射，成为短时记忆形成的神经基础。而长时记忆的形成包含了新的突触的产生，它具有两个独立的过程：突触生长的启动、突触生长的维持。短时记忆形成之后，如果有重复的学习和训练，神经递质会使 PKA 蛋白激酶向细胞核内转移，在细胞核内激活 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein, CREB)，使得 CREB 磷酸化，开启特殊的基因建立新的突触蛋白 mRNA，这一过程称为突触生长的启动。RNA 转录合成蛋白质后，激活 CREB 调节突触蛋白合成的蛋白，mRNA 和 CREB 结合，就会在突触末梢不断合成新的蛋白质，导致神经元产生新的突触生长，这一过程称为突触生长的维持。这些过程构成了长时记忆产生的神经基础。可见事物能否被记住，能否能进入长时记忆，CREB 发挥了重要的作用。cAMP-PKA-CREB 信号通路是记忆分子机制中最经典的信号通路之一，最先由 Eric Kandel 以海兔为研究对象发现，但该学习机制同样适用于其他动物和人类。

2.2 恐惧记忆去稳定的分子机制概述

记忆去稳定是记忆再巩固的门户，给再巩固开启了一个暂时的时间窗口，提供了修改记忆的可能性。已经巩固的长时记忆如何在提取之后变得不稳定和容易被改变？分子层面的研究表明，去稳定的决定性因素是蛋白质降解(protein degradation)，即通过泛素蛋白激酶系统(ubiquitin kinase system, UPS)降解蛋白质。这一过程通过降低原始记忆的突触连接来增强记忆的去稳定性。研究发现，两种谷氨酸(Glutamate)受体——α-氨-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)和 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)在记忆去稳定中发挥重要作用。

前者中，钙渗透性 AMPA 受体(Calcium-Permeable AMPAR, CP-AMPAR)的作用尤其重要。多数情况下，GluA2 亚基的存在使得通道不可渗透钙，如果 AMPAR 缺乏 GluA2 亚基，就会变得可渗透钠、钾和钙等离子化合物。当钙不可渗透性 AMPA 受体(Calcium-impermeable AMPAR, CI-AMPAR)存在时，记忆较为稳定；当记忆受到提取而激活，由于缺少 GluA2 亚基，受体变成钙渗透性受体 CP-AMPAR，使突触具有可塑性，记忆就会变得不稳定。而 NMDAR 及其亚型对记忆去稳定和再巩固也起重要作用，例如有研究通过使用 NMDAR 拮抗剂氯胺酮通过破坏记忆再巩固治疗过量饮酒(Das et al., 2019)。钙/钙调蛋白依赖性激酶 II(CaMKII)在突触可塑性方面起核心作用，可能在 CP-AMPAR/NMDAR 激活与破坏记忆稳定所需的蛋白质降解增加之间发挥重要作用。

恐惧记忆再巩固的分子机制研究表明，恐惧记忆巩固和再巩固的机制既有重合，又有差异(Orsi et al., 2019)。在重合方面，情景性恐惧记忆的巩固和再巩固都需要 CREB 介导的转录激活，需要在杏仁核或杏仁核/海马中的基因表达。另外近年来研究发现，脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BNDF)在记忆巩固和再巩固过程都是必须的(Gonzalez, Radiske, & Cammarota, 2019)，包括恐惧记忆和物体识别记忆等，这也纠正了早期研究所认为的再巩固过程不需要 BNDF 参与的观点(J. L. Lee, Everitt, & Thomas, 2004)。另一方面，但恐惧记忆巩固和再巩固分子机制也存在区别，如转录因子 Zif268 仅在记忆再巩固中需要，在记忆巩固中不需要，因此 Zif268 在研究中被用作激活后记忆再巩固的分子标记物。国内马兰课题组的研究发现，记忆再巩固具有独特的分子机制，主要是 β-arrestin 偏向性的 β-肾上腺素受体信号通路的激活参与了记忆再巩固(Liu et al., 2015)。

3　神经递质在记忆去稳定与再巩固中的作用

3.1 神经递质的种类及其功能

神经递质(neurotransmitter)是神经元之间或神经元与效应器细胞之间传递信息的化学物质。根据神经递质的化学组成特点，主要分为氨基酸类（包括谷氨酸、天冬氨酸、γ-氨基丁酸、甘氨酸和乙酰胆碱等）、单胺类（包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺和 5-羟色胺等）、神经肽类和其他神经递质。通常根据作用于细胞后膜后增加还是减少神经元放电的概率，将神经递质分为兴奋性和抑制性两类。兴奋性神经递质包括多巴胺、去甲肾上腺素、谷氨酸和乙酰胆碱。抑制性神经递质包括 5-羟色胺、γ-氨基丁酸(gamma-amino-butyric-acid, GABA)、内啡肽和催产素等。但这一区分不是绝对的，一种神经递质发挥的作用可能因靶点不同而既是兴奋性的也是抑制性的，例如乙酰胆碱。与神经递质相似的一个概念为

激素(Hormones)，两者的差别在于，激素是由特定的腺体产生分泌到血液中，再运输到特定的位置发挥作用；而神经递质主要存在于突触之间，直接作用于相邻的神经细胞，且仅存在于动物的神经系统。也有部分物质既是神经递质又是激素，例如去甲肾上腺素。

神经递质被称为大脑内的信息“通讯员”，其基本过程为神经末梢的突触小泡内存储的化学物质，接收到轴突传导来的电信号之后，激发突触小泡与突触前膜融合，释放递质到突触间隙，经过突触间隙后与后膜上特异性的受体结合，引发后膜离子通道开放和膜电位改变；或通过第二信使系统间接影响离子通道，产生兴奋性或抑制性反应，以完成信息传递过程。突触间隙余下的神经递质一部分会水解失活，一部分会经历再摄取(reuptake)过程，被前膜再次吸收并重新加以利用。许多精神与神经类药物正是利用神经递质再摄取抑制，增加突触间隙的神经递质含量，从而缓解相关疾病的症状，如抑郁症药物——5-HT 再摄取抑制剂等。某些表达特定类型神经递质的神经元可以形成特定的神经递质系统，主要有多巴胺能、去甲肾上腺素能、5-羟色胺能和谷氨酸能系统等，包含各自的通路，对觉醒、昼夜节律、动机、情绪、认知控制、学习与记忆、进食和能量平衡、奖励作用等各种认知过程和行为起到重要调节作用。

3.2 乙酰胆碱(Acetylcholine, ACh)

3.2.1 乙酰胆碱在记忆去稳定中的作用

乙酰胆碱由胆碱与乙酰辅酶 A 在胆碱乙酰基转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)的作用下生成，因其在记忆中发挥的特殊作用，被称为学习与记忆之源。根据作用的靶点不同，其表现的效应也不相同，既有兴奋作用也有抑制作用。大脑新皮层的所有 ACh 都源自于基底前脑，基底前脑位于纹状体的前下方，其内的乙酰胆碱神经元投射广泛，包括海马、嗅球、杏仁核等，调节“皮质-海马-杏仁核网络”的兴奋性。研究发现，当机体执行操作任务、运动活动、面对新异性刺激和执行工作记忆与地点偏好记忆时，基底前脑的胆碱能神经元会被激活释放 ACh(Pepeu & Giovannini, 2004)。

基于 ACh 在新记忆形成中的重要作用，研究者们探索了其在不同类型记忆去稳定过程的可能作用。Winters 团队研究发现 ACh 在远期客体记忆(remote object memory)和空间记忆(spatial memory)去稳定过程中扮演重要角色，且这一作用是伴随记忆提取过程的显著新异性(salient novelty)而出现或加强的。Stiver 等人在客体记忆中研究了胆碱能在提取后的记忆去稳定过程的双向调节作用，发现在记忆提取时向大鼠嗅周皮层(PRh)注入毒蕈碱受体抑制剂东莨菪碱(scopolamine)，可以阻止新异性引起的长时记忆的去稳定；而在 PRh 注射毒蕈

碱受体激动剂，则促进了客体记忆的去稳定，说明 ACh 在包含新异性信息的记忆提取所引发记忆去稳定过程中，发挥了重要作用(Stiver et al., 2015)。

随后研究者进一步探索了 ACh 在依赖于海马的空间记忆中的作用。发现较弱的空间记忆的去稳定取决于背侧海马(dHPC)内的 M1-毒蕈碱胆碱能受体(mAChR)的激活；新异性引起的较强的空间记忆去稳定需要激活 dHPC 内的 mAChR，抑制 dHPC 中的毒蕈碱受体可以防止新异性引起的高强度客体位置记忆的去稳定。如果记忆提取缺乏新异性信息，则药物引起的 HPC 内 M1-mAChR 激活可以模仿新奇事物的效果，从而破坏了强空间记忆的稳定性(Huff, McGraw, & Winters, 2021)。

目前还较缺乏 ACh 在条件性恐惧记忆中的研究，上述团队最新发表的研究继续在动物恐惧记忆模型中进行了这一机制的验证，在大鼠中考察了记忆提取时的新异刺激是否会以依赖于毒蕈碱胆碱能受体(mAChR)的方式导致强恐惧记忆的去稳定(Abouelnaga, Huff, O'Neill, Messer, & Winters, 2023)。该研究通过电击次数的不同区分出两种不同强度的恐惧记忆，发现对于较弱恐惧记忆，可以通过腹腔注射 mAChR 抑制剂东莨菪碱阻断记忆去稳定。而对于较强的恐惧记忆，一般的提取不能引发记忆不稳定状态，而需要提取期间新异性信息的存在。与之前客体记忆和位置记忆的研究类似，在恐惧记忆中，也发现通过腹腔注射 M1-mAChR 激动剂可以模仿或替代新异性信息的作用，消除强度边界条件，引发恐惧记忆去稳定(Abouelnaga et al., 2023)。这些结果支持了 ACh 在跨记忆类型的记忆去稳定过程中作用的一致性。

关于 ACh 在记忆去稳定中作用的分子机制，研究发现这一调节作用可能是通过其在 M1-毒蕈碱受体亚型而非 M2 受体亚型的活动产生的，而且可能是通过一条连接 M1 受体到泛素蛋白酶体系统(UPS)激活的细胞内通路来起作用的(Stiver et al., 2017)。UPS 引起的蛋白质降解被认为是记忆去稳定的神经生物基础，研究者通过实验验证了胆碱能受体尤其是 M1-mAChR 的激活，通过肌醇三磷酸受体(IP3R)介导的细胞内钙储存释放来刺激 UPS，从而促进物体记忆不稳定的假设。Stiver 等人通过实验阻断 PRh 中的 UPS，发现可以阻止由新异性或 M1 受体的药理学激活所引发的客体记忆去稳定，并且报告了 M1 和 M2 受体的作用分离：即在新异性引起的远期客体记忆去稳定中，只有选择性的 M1 受体拮抗剂才能阻止记忆去稳定(Stiver et al., 2017)。

在上述研究中，无一例外的都包括了新异性信息，即记忆提取过程的意外或惊讶，这在恐惧记忆再巩固研究中被称为预期错误(Prediction error, PE)。大量研究表明，预期错误是恐惧记忆去稳定的必要条件，是记忆再巩固的重要边界条件，它主要反映了一种对预期

的违背，以及更新原有记忆的需要，被认为是记忆修改或新学习的动力因素(driving factor)。这一作用的机制在神经递质的分子层面得到了证明，上述研究发现，记忆提取过程中显著的新异性会促进强编码的空间记忆的去稳定，而如果缺乏意外信息或预期错误信号，人为激活 dHPC 内的 M1-mAChR 也可以达到同样的效果，使得较强的空间记忆去稳定(Huff et al., 2021; Stiver et al., 2017)。因此可以推测，预期错误的作用机制之一就是通过胆碱能信号起作用的。乙酰胆碱是在学习与记忆中发挥重要作用的神经递质，与觉醒、注意等认知功能密切相关，因此研究者们推测提取时的 PE 信号或新异性信息增强了 ACh 水平，进而刺激 UPS 进行蛋白质降解，从而使得原本因为强度造成的抵抗改变的记忆成功进入不稳定状态(C. E. Wideman, Jardine, & Winters, 2018)。但这一机制还有待继续在条件性恐惧记忆上加以验证。

3.2.2 乙酰胆碱在记忆再巩固中的作用

在记忆再巩固过程中，大量研究表明，中枢胆碱能系统的阻断会导致记忆障碍，而强化胆碱能活动则会增强记忆(Baratti, Boccia, & Blake, 2009; Blake, Boccia, Krawczyk, Delorenzi, & Baratti, 2012)。在与新异信息的关系方面，研究者使用小鼠恐惧记忆的抑制性回避任务模型，操纵在记忆提取阶段的预期错误（记忆提取中施加比训练阶段更高或更低的 US 强度或无 US 强度），观察后续测试阶段的行为变化。发现胆碱能信号仅在提取中包含 PE 时调节记忆的再巩固——记忆提取激活后给予 mAChRs 激动剂氧化震颤碱(oxotremorine)、mAChRs 拮抗剂东莨菪碱(scopolamine)或 nAChR 激动剂尼古丁(nicotine)，会以性别特异化的方式增强或损害记忆再巩固(Krawczyk, Millan, Blake, & Boccia, 2021)。

Wideman 等人最近的研究发现，对于小鼠的客体记忆，ACh 受体的不同亚型——烟碱型受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)和蕈碱型受体(muscarinic receptors, mAChRs)在记忆再巩固中存在作用的分离。对于小鼠客体记忆的去稳定，mAChRs 是必需的，而 nAChR 并非必要；相反，对于已经处于不稳定状态的记忆的再巩固，nAChR 则是必需的，而非 mAChRs。因而研究者认为 nAChR 在已经去稳定的记忆重新巩固的过程中发挥了一个选择性的作用(Cassidy E. Wideman et al., 2022)。

3.3 多巴胺 (Dopamine, DA)

3.3.1 多巴胺在记忆去稳定中的作用

多巴胺既是一类单胺类神经递质，又是一种激素，还是一种在大脑中的下丘脑所释放的神经类激素。多巴胺分泌于黑质(substantia nigra, SN)、腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)和下丘脑。大脑中的多巴胺具有四条主要

通路（图 2），分别是：①黑质——纹状体通路(Nigro-striatal pathway)。黑质-纹状体通路将多巴胺能神经元从输入区投射到背纹状体(dorsal striatum, dStr)，在控制运动功能和学习运动技能中起主要作用，这一通路的损伤导致帕金森病。②中脑-边缘系统通路(the mesolimbic pathway)。中脑边缘系统至伏隔核的通路调控动机、奖赏、生物本能和成瘾行为，是药物滥用中涉及的重要神经通路。③中脑-皮质通路。中脑皮质系统向前脑发出广泛投射，由腹侧被盖区(VTA)投射到前额皮质，来保持脑高级功能的稳定性，包括认知、思维、判断与运算分析等。④结节漏斗通路(tuberoinfundibular pathway)。下丘脑的多巴胺能神经元形成结节漏斗多巴胺通路，由弓状核投射至正中隆起，分泌 DA 作为催乳素抑制剂。

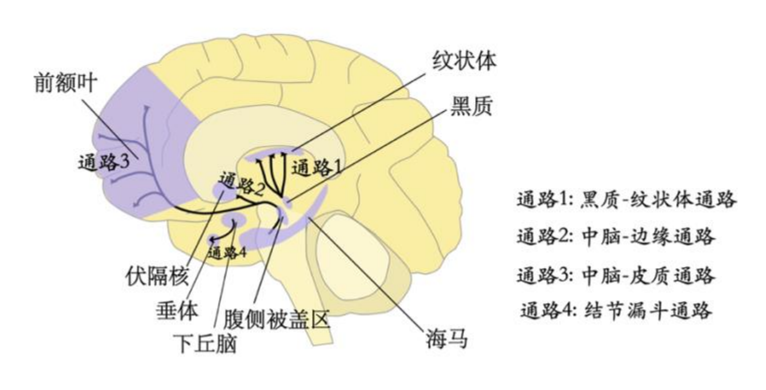


图 2 多巴胺在大脑中的投射通路图

多巴胺能与记忆去稳定密切相关。多巴胺能受体是一组由五种 G 蛋白偶联受体组成的受体（称为 D1-D5），在包括学习和记忆在内的许多生物过程中发挥作用。为了研究多巴胺能在去稳定中的作用，研究者们探索了物体再认记忆(object recognition memory, ORM)中 DA 的作用，发现海马的 D1/D5 受体对于 ORM 痕迹的形成、检索或检索后重新稳定不是必需的，但对于记忆去稳定至关重要，在记忆更新之前（而不是之后）施加多巴胺能受体拮抗剂以阻断 D1/D5 可以防止记忆去稳定。DA 在记忆重新激活以及将新信息纳入原始记忆中时发挥作用(Rossato et al., 2015)。当 D1/D5 在背侧海马 CA1 区域被抑制时，它可以防止新奇事物诱导的大鼠物体记忆去稳定。对此研究者假设，在这些条件下，DA 参与启动去稳定，因为新物体的呈现可能导致预期错误(Prediction error, PE)，或违反以前的期望。由于 DA 在预期错误出现时大量释放，因此研究者们普遍假设 DA 在记忆去稳定中的作用主要是因为新信息的出现所伴随的。Reichelt 等人通过动物实验证明，VTA 功能失活阻止了大鼠奖赏性记忆的去稳定，而 VTA 正是分泌多巴胺的主要区域(Reichelt, Exton-McGuinness, & Lee, 2013)。Merlo 等人在奖赏记忆中的研究表明，在记忆提取之前在杏仁核内施加多巴胺受体 D1 和 D2 拮抗剂，会阻碍原本由记忆提取之后注射蛋白质合成抑制剂

茴香霉素所导致的记忆丧失，说明阻碍了记忆进入不稳定状态。结果提示，在奖赏记忆去稳定的过程中，基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)中的多巴胺能传输是必要条件(Merlo et al., 2015)。

行为层面的研究已经证明，预期错误对于开启记忆再巩固是必要但不充分条件，提取阶段仅有新信息并不足以导致去稳定，其结果还受到其他边界条件的影响(李俊娇, 陈伟, 石佩, 董媛媛, & 郑希付, 2022)。那么作为 PE 在生物学层面上的指示剂的 DA，其作用是否也是必要但不充分的呢？在声音线索恐惧记忆中，研究者考察了多巴胺受体 D1 在恐惧记忆去稳定中的作用，发现在记忆重新激活前直接注射 D1 激动剂并不足以引发声音恐惧记忆的去稳定。但是奈非西坦(Nefiracetam)可以诱发记忆去稳定，这一作用要借助于 DA 信号，当 D1 被抑制的时候，奈非西坦就不能再诱发记忆去稳定。这些结果提示了 DA 对于恐惧记忆去稳定不是直接和单独起作用的，DA 本身不足以引发记忆去稳定(Flavell & Lee, 2019)。可见，类似于行为层面的预期错误，DA 信号也起了一种必要但非充分的作用。虽然 DA 是必要条件，但是记忆去稳定还取决于许多其他信号传导机制，通常都是朝向蛋白质降解的细胞内钙信号通路(Milton, Das, & Merlo, 2023)。因此，DA 可能通过与包括 ACh、谷氨酸、GABA 在内的其他神经递质相互作用来调节记忆去稳定(Flavell & Lee, 2019; Sippy & Tritsch, 2023)。

3.3.2 多巴胺在记忆再巩固中的作用

多巴胺在记忆的巩固与再巩固中也发挥作用：在恐惧记忆的形成和巩固阶段，它在海马、前额叶皮层和杏仁核等多个脑区中释放，促进记忆的巩固和强化。在人类恐惧记忆的形成过程中，最近有研究使用多模态技术同步采集正电子发射断层扫描和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)，展示了人类在恐惧学习过程中杏仁核和纹状体中的多巴胺释放，证明多巴胺释放量与条件性恐惧反应的强度相关，并且与杏仁核中学习诱导的活动呈线性耦合(Frick et al., 2021)。多巴胺通路也同样是人类恐惧消退学习的基础，通过调节消退学习过程中伏隔核的预期错误编码来增强消退学习(Esser, Korn, Ganzer, & Haaker, 2021)。

有研究探索了与奖赏相关的 DA 升高在干扰恐惧记忆再巩固中的作用，其原理是通过在记忆提取之后，施加具有奖赏属性的药物哌醋甲酯(Methylphenidate, MPH)来更新或改写原有恐惧记忆。MPH 可以抑制 DA 和 NE 的再摄取，并增加纹状体和伏隔核(NAc)中的 DA 水平。在恐惧记忆提取进入不稳定状态之后使用 MPH，减少了被试的条件性恐惧反应，表明恐惧记忆获得了更新(Arellano Pérez, Popik, & de Oliveira Alvares, 2020)。

3.4 去甲肾上腺素 (Norepinephrine, NE)在记忆去稳定和再巩固中的作用

去甲肾上腺素(NE)在化学结构上与多巴胺十分类似，由多巴胺上加一个氧原子而来，因此 DA 是 NE 的前体。肾上腺素(epinephrine, EP)是通过向去甲肾上腺素添加单个甲基在体内合成，NE、DA 和 EP 同为儿茶酚胺类神经递质。肾上腺素作用于身体其他部位，而去甲肾上腺素则集中于头部大脑。大脑中的蓝斑核(Locus coeruleus, LC)是合成 NE 的主要脑区，广泛投射到中枢神经系统内的多个脑区，起兴奋性作用。蓝斑-去甲肾上腺素系统被称为觉醒、警觉和记忆形成的主要调节器，NE 低下会导致注意力不集中，但其最突出的作用是调节突触传递和各种形式的可塑性。在各种感觉系统中，多巴胺能系统和去甲肾上腺素能系统均能有效重塑皮层神经元的调节特性(Ranjbar-Slamloo & Fazlali, 2020)。DA 和 NE 在受体表达和信号通路上的大量重叠表明两者可能介导相似的生理功能，其行为的特异性可能取决于局部浓度、释放和再摄取的时间以及突触末端的活动。直接验证 NE 在记忆去稳定中的作用的研究较少，但最近研究发现，高强度恐惧记忆之所以会产生抵抗记忆去稳定的边界条件，是因为在这类恐惧记忆编码过程中，去甲肾上腺素蓝斑系统(noradrenaline-locus coeruleus system, NOR-LC)的激活导致的。而阻止 NOR-LC 对强恐惧记忆编码的调节作用之后，该记忆可以在杏仁核内经历再巩固，也容易受到干扰(Haubrich, Bernabo, & Nader, 2020)，这一研究提示了在记忆去稳定过程中 NE 所发挥的可能作用。还有待更多研究探索 NE 及其受体在记忆去稳定中的作用以及与 DA 的区别等。

相较而言 NE 在记忆再巩固中的作用更加明确，肾上腺素能受体分为 α 和 β 两类，其中 β 受体中的 β1 受体阻断剂为普萘洛尔，又名心得安(propranolol)，被广泛应用于记忆激活后干扰记忆再巩固干扰过程，阻止新的蛋白质合成，从而阻止原始记忆的再次稳定达到破坏记忆的效果。且由于心得安作为一种常用的治疗高血压和心律失常的药物，可以安全使用于人类，因而被广泛使用于人类实验和基于再巩固干预的临床治疗中。需注意的是使用心得安造成的这种失忆效果，并不是由于心得安本身药效导致的（即心得安并不治疗焦虑障碍），而是通过其影响 β-AR/PKA/CREB 信号通路进而影响蛋白质合成过程的作用机理导致的，应明确加以分辨以防误用(Kindt, 2018a)。

3.5 5-羟色胺/血清素（5-HT/Serotonin）

3.5.1 5-HT 在记忆去稳定中的作用

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种抑制性神经递质，由于最开始从血清中被发现，又名血清素。5-HT 在睡眠-觉醒周期、凝血、情绪、骨骼健康、性功能以及记忆的形成和巩固中发挥重要作用。在情绪方面，正常的 5-HT 水平有助于个人维持良好的自我

感觉、健康的情绪和幸福感。脑内 5-HT 缺乏是抑郁的重要病理特征，抗抑郁药物的一个重要类型 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)就是通过减少突触对 5-HT 的再摄取，使得停留在突触间隙的 5-HT 浓度升高来减缓抑郁。人体内的血清素有 95%来自小肠，近年来研究确认了肠道健康与精神疾病的关系，即著名的“肠脑轴”系统(Gut-brain axis)的作用，而包括 5-HT、DA、GABA、NE 等多种神经递质都可以在肠道中找到。研究发现，抑郁症患者肠道内益生菌减少，导致合成 5-HT 的前体色氨酸被用于大量生成犬尿氨酸，导致色氨酸转化生成 5-HT 的水平减少，使个体更容易产生抑郁症状和冲动、暴力行为(Agus, Planchais, & Sokol, 2018)。在认知方面，5-HT 被认为是许多认知过程的重要神经调节因子，包括学习和记忆(Ogren et al., 2008)。研究发现，对小鼠敲除合成 5-HT 相关基因碱基序列之后会引起恐惧记忆的保持增强和强度增加，而对于敲除小鼠再补充 5-HT 后恢复了恐惧记忆的正常消退，说明 5-HT 缺乏会导致恐惧记忆增强和难以消退(Dai et al., 2008)。我国研究者使用自行开发的多种神经递质荧光探针技术，在巴普洛夫条件性学习过程中，证实了 5-HT 通过调节突触可塑性而最终影响了学习行为(Zeng et al., 2023)。

目前鲜有研究 5-HT 在记忆去稳定中的具体作用，但是研究者已开始注意到 5-HT 对于记忆提取和记忆可塑性方面的作用。近年有研究者对 5-HT 核进行光遗传学操作，发现光遗传刺激 5-HT 核可以恢复阿尔茨海默小鼠丢失的记忆，并认为这是通过关闭记忆印记细胞(engram cell)上的内向整流钾通道 Kir2.1，从而增加印记细胞的兴奋性来实现的(Bostancıklıoğlu, 2019)。另外，由于 5-HT 与其他与记忆去稳定的神经递质如 DA、ACh、Glu 等存在交互作用，因此也被认为存在参与记忆去稳定的可能性。基于血清素在恐惧记忆形成和消退中重要的调节作用，可能成为一个有希望的干预记忆稳定性的靶点，有待未来研究加以探索。

3.5.2 5-HT 在记忆再巩固中的作用

近年来，5-HT 在记忆再巩固中的作用也受到关注。Schmidt 等人使用了 5-HT5A、5-HT6 和 5-HT7 受体的选择性抑制剂和激动剂，提供了海马 CA1 区的 5-HT 可能参与情景恐惧记忆再巩固的证据(Schmidt et al., 2017)。研究者在记忆激活后立即或延迟三小时在大鼠背侧海马 CA1 区注射 5-HT5A、5-HT6 和 5-HT7 受体抑制剂，发现仅在记忆激活后 3 小时给药才能阻止情景恐惧记忆再巩固，在第二天测试时出现僵直行为减少。有趣的是，在 CA1 区注射 5-HT7 受体拮抗似乎促进了再巩固，因为大鼠在第二天被放回环境时表现出更多的僵直行为。这些发现强调了 5-HT 受体亚型特别是 5-HT5A、5-HT6 和 5-HT7 在记忆再

巩固中的重要性和复杂性，不同的受体亚型可能造成了相反的结果，有待进一步研究(Schmidt et al., 2017)。

其他研究表明，给予 5-HT 受体拮抗剂甲硫替平(methiothepin, MET)可破坏蜗牛的厌恶记忆的再巩固(Nikitin, Solntseva, Kozyrev, Nikitin, & Shevelkin, 2018)。当前仍需要进一步研究阐明 5-HT 在记忆再巩固过程中潜在的复杂作用，以及这种作用是否依赖于不同的受体亚型。

3.6　谷氨酸(Glutamate, Glu)

谷氨酸是大脑和中枢神经系统中含量最丰富的神经递质，大脑和脊髓中几乎所有的兴奋性神经元都是谷氨酸能神经元，是维护大脑健康功能的最重要的神经递质。尤其是谷氨酸在提升神经可塑性方面的作用，大脑要保持成长的能力以适应不断变化，需要不断学习、记忆以及执行各项认知功能，都离不开谷氨酸的重要作用。在学习与记忆方面，谷氨酸帮助神经元之间信号随时间的推移加强或减弱，从而塑造记忆。谷氨酸含量过少会导致学习困难，但是过量的谷氨酸具有兴奋性毒性，会导致神经元过度激活并死亡。

谷氨酸(Glu)通过两种类型的受体在中枢神经系统发挥作用：①离子型谷氨酸受体，包括 NMDA 受体、AMPA 受体和 Kainate 受体等，包含一个离子通道，在与谷氨酸结合时直接激活；②代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptors, mGluR)，通过与 G 蛋白偶联激活离子通道。每种受体都有许多亚型，谷氨酸及其受体是介导突触可塑性最重要的神经递质系统。Glu 在长时程增强(long-term potentiation, LTP)、长时程抑制(long-term depression, LTD)和突触重组等多种神经可塑性机制中发挥作用(Pal, 2021)。中枢神经系统结构中，NMDA 和 AMPA 受体激活引发 LTP 来加强记忆形成所必需的突触连接(Lynch, 2004)；而抑制 NMDA 受体膜转运被证明能够显著影响场景恐惧记忆的巩固，提示 NMDA 受体膜转运是记忆巩固过程所必需的(Yang et al., 2022)。

3.6.1 谷氨酸在记忆去稳定中的作用

有研究考察了 Glu 在客体再认记忆(ORM)中的作用，发现在成年雄性大鼠中，训练后 24 小时进行记忆提取，在存在新异物体的 ORM 提取激活 5 分钟后在 dHPC 的 CA1 区使用非亚基选择性 NMDAR 拮抗剂 AP5 或含 GluN2A 亚基的 NMDAR 拮抗剂 TCN201，在 24 小时后进行测试中发现大鼠出现记忆力受损，说明破坏了记忆再巩固过程。相比之下，提取前给予含 GluN2B 亚基的 NMDAR 拮抗剂 RO25-6981，发现测试中的 ORM 没有受到影响，但会阻止 CA1 区中 Zif268 失活和蛋白质合成抑制剂引起的遗忘，说明阻碍了记忆去

稳定过程(Rossato et al., 2023)。这些结果提示，NMDAR 的不同亚基对于记忆更新的不同阶段的具有不同作用，对记忆去稳定而言 GluN2B 亚基是必需的，而 GluN2A 则参与记忆再巩固。GluN2A/GluN2B 的比例，决定了记忆能否成功去稳定，验证了以往的研究结论(Milton et al., 2013)。

以往研究发现，提取是否会诱发记忆去稳定，是由 NMDA 受体的两个亚基的比例决定的(Vigil & Giese, 2018)。GluN2B 亚基调节记忆去稳定，GluN2A 调节记忆再次稳定，两者的比例决定了记忆激活后的路径。当 N2B 受体增加，GluN2A/GluN2B 比例下调，记忆就进入不稳定状态；而一些外在因素例如记忆编码的强度，记忆形成时的压力状态等可能导致 GluN2B 的受体减少，使得原始记忆不容易激活去稳定(Solis et al., 2019)。

除了 NMDAR 的作用外，Glu 的另一个离子型受体 AMPAR 也在记忆去稳定中发挥作用。Hong 等人在 2013 年的研究发现，记忆提取激活会引发钙不可渗的 AMPA 受体(CI-AMPAR)交换亚基为钙渗透性 AMPA 受体(CP-AMPAR)，而已知 CI-AMPAR 在突触更稳定，CP-AMPAR 在突触稳定性较低，因此记忆提取增加了突触可塑性的活跃程度。他们进一步发现，在记忆提取过程中，阻断 CI-AMPAR 内吞(Endocytosis)作用或者降低 NMDAR 活性，都可以防止 AMPAR 的亚基转换为 CP-AMPAR，使得记忆抵抗去稳定(Hong et al., 2013)。有研究者考察了自噬(Autophagy)（一种主要的蛋白质降解途径）诱导的蛋白质降解能否用于克服强度带来的边界条件，小鼠听觉恐惧记忆模型中的研究表明，自噬作用的诱发有利于增强依赖于 AMPAR 内吞的恐惧记忆的去稳定。在情境性恐惧记忆再巩固模型下，杏仁核或海马中诱发的自噬作用导致了情景记忆的去稳定，这一作用与情景记忆细胞棘中 AMPAR 的降解有关(Shehata et al., 2018)。上述研究均指明，谷氨酸及其受体在记忆去稳定中发挥了至关重要的作用。

3.6.2 谷氨酸在记忆再巩固中的作用

一般认为，谷氨酸在记忆巩固与再巩固过程都是必须的，但是谷氨酸受体的不同亚型可能作用于记忆的不同阶段(Garcia-delaTorre, Pérez-Sánchez, Guzmán-Ramos, & Bermúdez-Rattoni, 2014; Gieros, Sobczuk, & Salinska, 2012)。研究认为，健忘症是由于使用 NMDA 谷氨酸受体拮抗剂损害记忆再巩固而引起的(Nikitin et al., 2018; Nikitin, Solntseva, Nikitin, & Kozyrev, 2015)。在厌恶记忆中，利用 Glu 受体拮抗剂可以阻止味觉厌恶性记忆或长时习惯化记忆的再巩固(Garcia-delaTorre et al., 2014; Rose & Rankin, 2006)；在成瘾记忆中，谷氨酸信号传导也被证明在药物成瘾记忆再巩固中有重要作用，可以成为消除成瘾记忆的靶点(Dennis & Perrotti, 2015)。

而在情景性恐惧记忆中，研究表明恐惧记忆的提取导致突触可塑性立即但短暂的改变，是由啮齿动物海马中谷氨酸受体亚基 GluA1 和 GluA2 的表达改变介导的。记忆提取会导致 LTP 立即受损，记忆检索后 6 小时会增强；而记忆提取导致 LTD 立即增强，并随着时间的推移而降低。在再巩固期的初始阶段，阻断 GluA2 内吞可恢复 LTP 并减弱 LTD(Bhattacharya et al., 2017)。恐惧记忆提取导致了 GluA2 亚型的 AMPA 受体的变化，阻止提取引起的 GluA2 内吞可以提高随后的恐惧表现，并防止长期的基于再巩固更新的恐惧记忆缺失。研究者认为 AMPAR 亚型 GluA2 的内吞作用在保持记忆的可塑性方面非常重要，有助于通过再巩固过程维持记忆的适应性(Rao-Ruiz et al., 2011)。可见，谷氨酸能突触的可塑性，特别是 GluA2 的内吞作用对于恐惧记忆的再巩固是必要的。

综上，NMDAR 两种亚型 GluN2A 和 GluN2B 在记忆去稳定和记忆再巩固过程中发挥分离的作用，并先后在不同记忆类型和不同脑区中被发现，包括听觉恐惧记忆下的杏仁核、恐惧消退记忆下的海马，以及客体记忆下的嗅周皮层等，表明这一机制具有跨记忆类型的普适性(Rossato et al., 2023)。

3.7 γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid, GABA）

γ-氨基丁酸(GABA)由谷氨酸经过脱羧作用形成，是大脑中主要的抑制性神经递质，负责整个神经系统的突触抑制，帮助个体体验到放松感，被誉为天然“安定”。大脑中的 Glu-GABA 平衡十分重要，这两种神经递质互相约束，达到平衡，以维持大脑正常功能。GABA 有 GABA-A、GABA-B、GABA-C 三种主要受体，其中 A 受体属于促离子型受体，本身就是离子通道；B 受体属于促代谢性受体，即 G 蛋白偶联受体；C 受体则存在于视觉神经通路。GABA 正是通过与不同的受体相结合来发挥相应的生理功能。

3.7.1 GABA 在记忆去稳定中的作用

有研究在恐惧记忆中考察了 BLA 中的 GABA 对记忆再巩固的影响，发现在记忆编码阶段，应激之前给药 GABA-A 受体激动剂咪达唑仑(Midazolam, MDZ)，可防止应激造成的对 MDZ 和心得安干扰恐惧记忆再巩固效应的抵抗（即防止应激造成边界条件）。在记忆编码前，在杏仁核中注射竞争性 GABA-A 受体拮抗剂，诱发了对记忆提取后 MDZ 造成记忆干扰的抵抗（即产生了边界条件），起到与编码前应激暴露相似的效果。表明记忆编码阶段的 BLA 中的 GABA 能信号是诱导恐惧记忆抵抗去稳定的决定性因素(Espejo, Ortiz, Martijena, & Molina, 2017)。在记忆编码前，增强 GABA 的活性有利于引发记忆去稳定，抑制 GABA 活性使得记忆抵抗去稳定。然而最近一项研究在另一阶段——记忆提取前，研究了丘脑中的团聚核(nucleus reuniens, NR)中的 Glu 受体和 GABA 受体等在记忆去稳定中的

作用，该实验在条件下恐惧记忆提取前，将 GABA-A 受体激动剂蝇蕈醇(muscimol)、蛋白质降解抑制剂或含 NMDA 的 GluN2B 受体拮抗剂注射入 NR，无论哪种情况，均可阻止记忆提取后茴香霉素(anisomycin)或可乐定(clonidine)给药引起的记忆遗忘效应，说明上述操作阻碍了恐惧记忆去稳定(Troyner & Bertoglio, 2020)，提示记忆提取前增强 GABA 活性反而抑制了记忆去稳定。因此 GABA 在记忆的不同阶段对于记忆可塑性的影响可能存在差异。

3.7.2 GABA 在记忆再巩固中的作用

GABA 作为主要的抑制性神经递质，在记忆再巩固中的作用主要是通过调节神经元活性来影响记忆的形成和巩固。有研究发现，恐惧记忆的形成、提取和消退的学习共享的一个机制就是 GABA 能神经传导的减少(Makkar, Zhang, & Cranney, 2010)。大多数证据表明，在 CS 再次暴露后使用 GABA 激动剂会导致恐惧反应减少，这表明 GABA 受体的激活干扰了恐惧记忆的再巩固。

GABA 在记忆再巩固中的作用常体现为和其他神经递质的协同作用。有研究通过将大麻素受体 CB1 拮抗剂 AM251 注入基底外侧杏仁核(BLA)并结合记忆提取，发现 AM251 会破坏记忆的重新稳定，这一效应仅限于记忆提取后条件。AM251 导致的遗忘效应可通过在提取同时使用 GABA-A 受体拮抗剂来代偿恢复，这表明 AM251 对再巩固的破坏是由 BLA 中 GABA 能传递的改变介导的。这一结果揭示了 BLA 中内源性大麻素(endogenous cannabinoid)系统与 GABA 能系统的相互作用是影响恐惧记忆再巩固的重要因素(Ratano, Everitt, & Milton, 2014)。

最近有研究使用光遗传技术，在动物可卡因成瘾记忆模型中考察了背侧海马的神经递质在记忆再巩固中的作用。发现在记忆提取后立即进行光遗传抑制 dCA3 区域 1 个小时，相对于无抑制组，可减少记忆再巩固期间 dCA3 锥体层(SP)谷氨酸能神经元和 GABA 能神经元以及透明层(SL) GABA 能神经元的 c-Fos（神经元激活指数）表达；在行为层面上，三天后的回忆测试中选择性地减少了在可卡因配对环境中的药物寻求行为，这种效应也仅限于在有记忆提取的条件下，说明药物成瘾记忆通过破坏其再巩固过程而被削弱了(Qi et al., 2022)。研究者推断，GABA 能通过抑制无关的神经元活动促进了成瘾记忆的提取和不稳定状态的维持。

综上所述，各主要的神经递质在恐惧记忆去稳定中发挥了重要作用，尤其是胆碱能信号、多巴胺能信号、谷氨酸能信号和 GABA 能信号。但是神经递质的这种作用通常都不是独立产生的，而是交互作用、相互调节、共同产生的。例如 DA 是记忆去稳定的必要但不

充分条件，与行为层面的 PE 相一致；Glu 和 GABA 也是协同发挥作用等。这其中 ACh 能的作用比较独特，ACh 被证明是记忆去稳定的充分必要条件(Cassidy E. Wideman, 2023)，似乎可以独立起作用引发记忆去稳定，但即便如此，它的作用也要受到 DA 等的调节，受到前置性作用调节，不是单独完成的。除了上文提及的神经递质之外，还有内源性大麻素、催产素(oxytocin)等神经递质也参与了记忆去稳定与再巩固的神经调节过程(J. Hu, Wang, Feng, Long, & Schiller, 2019)。可见，记忆更新一个十分复杂的多因素参与过程，从分子层面上看，单独一种神经递质的变化也不能引发记忆突触的去稳定。这也体现出长时记忆本身具有一种微妙的平衡，既有保护自身稳定性、不受外界因素干扰的机制，又保留有可塑性、修改记忆可能性的弹性适应机制，这些过程受到行为层面、分子层面多种因素的调节。值得指出的是，记忆本身的稳定性和弹性同等重要，临床上阿尔茨海默症的研究和成瘾记忆、恐惧记忆、创伤记忆消退的研究等，其药物靶点的探寻都基于长时记忆这一既稳定又可塑的特点，及这一过程中多种神经调节物质的影响。记忆的稳定性和可塑性机制及神经递质在记忆去稳定中的参与如图 3 所示。

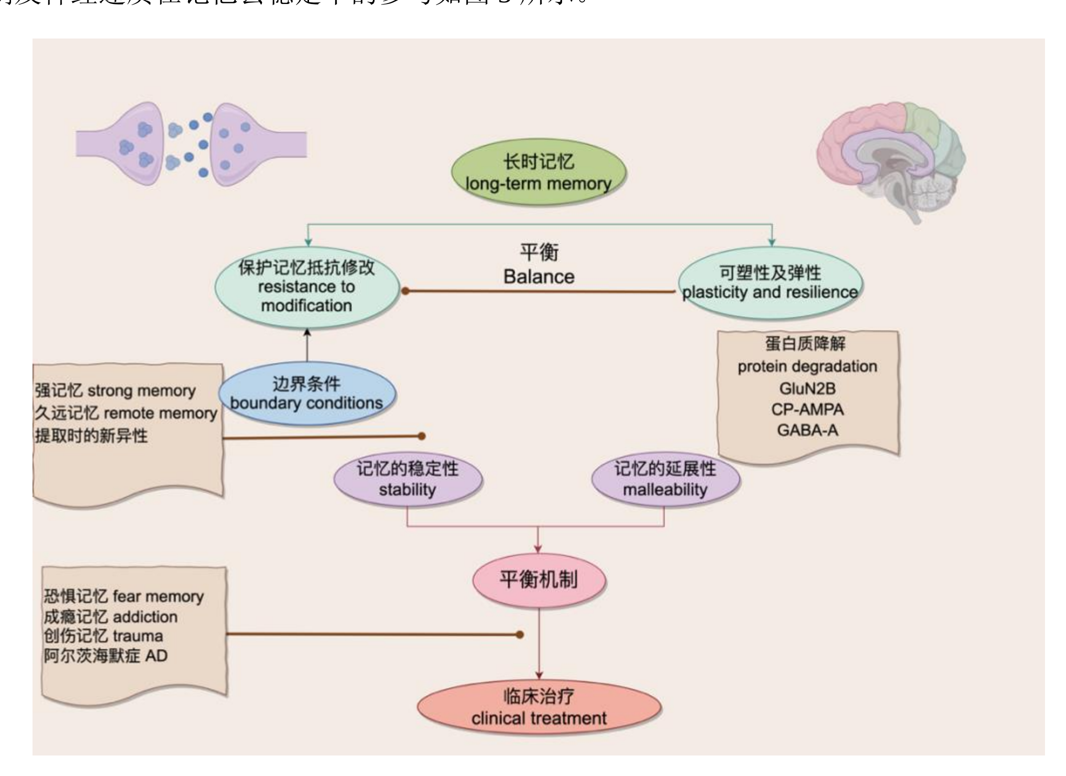


图 3 记忆的稳定性与可塑性机制（使用 Figdraw 绘制）

4 神经递质间的交互作用对于记忆再巩固的影响

神经递质作用的复杂性在于并非各自单独起作用，而是相互之间互相调节、影响而对记忆的形成、巩固、去稳定和再巩固等可塑性过程发挥交互作用。另外，如前文所述，不

同的神经递质在需要的情况下还可以互相转化，这也给澄清其作用增加了难度。如 5-HT 作为多种神经递质的调节剂，与其他神经递质共同定位在同一神经末梢，并发生相互作用，可激活 GABA 释放并调节谷氨酸水平等(Ciranna, 2006)。因此，探讨神经递质对记忆再巩固的影响时，关注其交互作用是十分必要的。

4.1 多巴胺-胆碱能交互作用(DA-ACh)

最近一项研究进一步描述了 DA 能和 ACh 能这两个神经调节系统在基于记忆再巩固的记忆修改中的作用。一项陈述性记忆的 fMRI 研究中，熟悉的视频片段被重新播放并突然停止，以在记忆提取过程中引起 PE，当要求被试在随后的测试阶段回忆有关片段细节时，发现记忆提取期间的 PE 有利于将错误信息纳入重新激活的记忆中。在记忆提取过程中，PE 似乎引导海马修改而不仅是保存外显记忆。而且这种效应得到了基底前脑和 HPC 连接的支持，而非 HPC-VTA 连接(Sinclair, Manalili, Brunec, Adcock, & Barense, 2021)。基底前脑是 ACh 的主要来源，PE 之后 ACh 的释放可以改变 HPC 的加工过程，增强记忆更新。前人研究表明，在意外事件发生后，HPC 和 VTA 会发生共同激活。上述研究说明了在基于海马的陈述性记忆更新中，胆碱能和多巴胺能发挥了协同作用，对意外信息进行了加工，并促进了原始记忆更新。

在恐惧记忆研究中，研究者同样发现了 PE 和胆碱能之间的关系。研究者使用小鼠的抑制性回避任务，发现 PE 导致的 ACh 释放是小鼠在抑制性回避任务中记忆再巩固的必要条件，而使用 ACh 受体拮抗剂则会破坏记忆再巩固(Krawczyk et al., 2021)。恐惧记忆模型中多巴胺能和胆碱能的协同作用仍有待进一步研究。

4.2 GABA-胆碱能交互作用（GABA-ACh）

许多释放乙酰胆碱的神经元还在海马、纹状体、黑质和内侧前额皮质(mPFC)的突触处共传递(co-transmission)神经递质 γ-氨基丁酸(GABA)。最近有研究考察了 ACh -GABA 共传递在小鼠认知功能中的作用，该研究对比了消除 ACh-GABA 共传递的小鼠与对照组小鼠在一系列认知活动中的表现，结果发现，ACh 神经元中 GABA 共传递的缺失没有破坏动物的社交能力、运动技能或感觉，然而其社会新颖性偏好、空间和恐惧记忆发生了显著变化，T 型迷宫任务中的认知灵活性受损。而恐惧记忆方面的研究发现，ACh-GABA 共传递没有影响恐惧记忆的习得和消退，但是增强了情境依赖性的恐惧续新(renewal, 恐惧复发的一种类型)效应(Goral et al., 2022)。

4.3 5-羟色胺-谷氨酸交互作用(5-HT-Glu)

研究发现，Glu 和 5-HT 虽然都能用来阻碍记忆再巩固，但其机制或存在差异。对于记忆提取后 NMDA 受体拮抗剂和 5-HT 受体拮抗剂引起的遗忘，在遗忘的早期阶段（1、3 天），可以促进再习得(reacquisition)；而在遗忘的后期（10、30 天），NMDA 依赖的遗忘对再习得有抵抗作用，而 5-HT 依赖的遗忘依然可以从后续训练中恢复原始记忆(Nikitin et al., 2018)。这一研究提示了 Glu 与 5-HT 在记忆再巩固过程的不同作用以及涉及的不同机制。

5-HT 既是神经递质也是神经调质，在大脑中对谷氨酸、GABA 等经典神经递质的兴奋和抑制都有着广泛的调节。5-HT 在海马和前额叶对谷氨酸能系统有广泛的调节作用，影响个体认知能力和情绪加工，例如记忆与抑郁(Stan, 2014)。在外侧缰核(lateral habenula, LHb)中，也发现 5-HT 双向调节和差异化谷氨酸能传递。5-HT 通过激活其 2、3 型受体，增加了 LHb 神经元神经末梢的谷氨酸释放。5-HT 可能在决策过程中处理 LHb 及其下游靶向结构之间的信息方面发挥重要作用(Xie, Zuo, Wu, Li, & Ye, 2016)。外侧缰核是大脑中的反奖赏中心，被证明与多种精神疾病尤其是重度抑郁存在关联，同时参与了工作记忆和长时程空间记忆等功能(H. Hu, Cui, & Yang, 2020)。在创伤性记忆的研究中发现，5-HT-谷氨酸受体异二聚体，特别是 5-HT2A- mGlu2，在致幻剂的记忆调节机制中起着复杂的作用。这些二聚体通过 Gq 和 Gi 蛋白起作用。5-HT-Glu 激活通过 Gq 蛋白增强 CAMPKII，而通过 Gi 蛋白抑制 cAMP-PKA。这两种机制都有助于激活在蛋白酶体上的支架蛋白降解，并诱导记忆的不稳定(Keri, 2022)。

4.4 多巴胺-去甲肾上腺素交互作用(DA-NE)

腹侧被盖区(VTA)和蓝斑核(LC)是 DA 和 NE 的主要来源，研究发现，DA 和 NE 神经调节剂在多个领域有很大程度的重叠，并有很多共享的机制，例如共享的生物合成途径和 LC 末端的共同释放、收敛的神经支配、受体和转运蛋白的非特异性以及共享的细胞内信号传导途径。LC 可以同时在大脑中传播 DA 和 NE，因此研究者认为 DA 和 NE 可能并行发挥作用，以促进学习并维持正常认知过程所需的状态(Ranjbar-Slamloo & Fazlali, 2020)。最近的一项研究发现，在小鼠条件化奖赏学习模型中，NE 促进了在回报不确定的情况下为获得奖励而冒险的行为。同时，在受到与预期不一致的意外反馈时，NE 会大量释放。例如，当小鼠得到意想不到的奖励或意外的奖励缺失时，LC 会释放出大量的 NE；而当小鼠受到预期的奖励时，激增的幅度很小。NE 在大脑中发生了广泛的投射，包括执行高级认知功能的前额叶皮层。同时小鼠也在根据最近的学习经验不断调整自己推动杠杆的行为，即使之前已经学会了这项任务(Breton-Provencher, Drummond, Feng, Li, & Sur, 2022)。

之前通常认为意外的奖励或刺激与 DA 释放密切相关，但该研究发现 LC 在意外信息编码中也发挥了重要作用，因而上述研究者认为 NE 可能与 DA 发挥了协同作用，LC-NE 活动可以能从属于一个更大的包含多种神经递质作用的网络中，以促进学习(Breton-Provencher et al., 2022)。

5　总结、研究启示与展望

5.1 对神经递质在恐惧记忆去稳定和再巩固中的作用总结

各种神经递质（包括神经调质在内）在激发长时记忆活性，促进恐惧记忆去稳定和记忆再巩固过程中发挥不可替代的作用，且呈现出相当的复杂性，类似于大脑中合奏的交响乐，调控着包括记忆在内的一系列认知与情绪的功能，维持着精巧的平衡。而一旦平衡稍有打破，就可以在行为层面上展现出精神疾病症状。主要的神经递质及其在记忆可塑性中的作用总结如下表。

表 1 主要的神经递质及其在记忆去稳定与再巩固中的作用

神经递质	主要来源区域	主要作用脑区	记忆去稳定	记忆再巩固
乙酰胆碱(ACh)	NA	HPC，AMG，OB	M1-mAChR	nAChR
多巴胺(DA)	VTA、SN、PAG	Str、NA、PFC	D1、D2	
去甲肾上腺素(NE)	LC	AMG、HPC	尚未明确	β 型受体
5-羟色胺(5-HT)	肠道	HPC	尚未明确	5-HT5A、5-HT6、5-HT7
谷氨酸(Glu)	自身合成	AMG、HPC、THA	NMDAR-GluN2B、CP-AMPAR	AMPAR-GluA2
γ-氨基丁酸(GABA)	前脑	AMG、HPC、NR	GABA-A	GABA-A

注：NA: 伏隔核；HPC: 海马；AMG: 杏仁核；OB: 嗅球(olfactory bulb)；Str: 纹状体；PFC: 前额叶；VTA: 腹侧被盖区；SN: 黑质、PAG: 导水管周围灰质；THA: 丘脑；NR: 团聚核

5.2 对基于再巩固干预的恐惧记忆消退研究的启示

5.2.1 利用神经递质作用的研究克服强度等边界条件

神经递质在调节神经元突触可塑性方面具有极为重要的作用，对于恐惧记忆的产生、维持和消退、更新都具有特殊的效果，这些给予克服边界条件的研究以有益启示。记忆的强度和年龄等因素会产生保护机制，防止记忆去稳定而被破坏，这造成了恐惧记忆再巩固干预的边界条件，即难以通过提取来激活记忆进入突触可塑性活跃的不稳定状态；但是记忆本身的可塑性的特点，又使得长时恐惧记忆仍然存在克服边界条件以允许被更新的可能

性，这同样是记忆的机制之一。因此对与临床相关的负性记忆如恐惧记忆、成瘾记忆而言，研究侧重点应在于如何强化其可塑性的部分，增强其被更新的可能性，从而利用再巩固干预范式消除恐惧记忆或成瘾记忆等负面记忆，减轻临床精神疾病症状。在这一目的指引下，分子层面的神经递质的研究可以提供很好的思路启示，例如，涉及 ACh、DA 和 NE 等的研究表明，提取阶段必须有新信息存在，神经递质才能发挥作用，诱发记忆去稳定。未来应基于记忆去稳定的分子机制和神经递质的作用，继续探索负性记忆去稳定的关键因素和方法。

5.2.2 记忆提取阶段的新异性或预期错误仍然是关注的重点

我们认为，记忆提取阶段的新异性仍然是关注的重点，对于强记忆和久远记忆，需要增强新异性诱发的记忆更新。有充分研究表明，提取阶段必须有新信息的存在，神经递质才能发挥作用，诱发记忆去稳定。因此未来研究中仍要重点关注 PE 或新异性的作用。具体来说可以从行为层面强化对于记忆提取阶段的设计，包括：VTA 的 DA 释放与错误加工密切相关，因此对 DA 的干预可以体现为 PE 的具体设置；CS 的变化等新信息可以引发个体额外的注意，激活 LC- NE 系统，因此可以将其与 PE 设置结合起来，增强提取阶段的新异性强度，验证其作用；而 ACh 被证明可以通过短期压力引发即时释放，通过在记忆提取前施加压力，可以一定程度上提升大脑中神经细胞间隙的 ACh 水平，促进记忆去稳定。此外可以借用其他理论和范式，例如新异性暴露范式和蛋白标记理论等，来探索增强提取阶段的新异性的多种方法。

5.2.3 参考不同类型记忆中的研究为恐惧记忆消除提供启发

不同的记忆类型之间既有共性又有差别，从记忆再巩固及其边界条件的研究结果来看，具有很多共性和一致性，本文即参考了许多其他记忆类型的研究结果，包括空间记忆、客体记忆、创伤性记忆、陈述性记忆等。不同类型记忆中的研究结果对于恐惧记忆消除研究具有丰富和有益的启示，但是在其他记忆类型中的结果能否直接迁移到恐惧记忆，尚不明确。目前恐惧记忆去稳定方面的研究相对缺乏，未来应加强在动物模型以及人类被试中进行条件性恐惧记忆、回避记忆的研究。

5.2.4 新技术的使用为了解记忆更新的本质提供新见解

对于记忆本质的揭示，多学科的交叉探索始终在路上。从行为到脑成像到分子基因，各个层面的研究正在逐步揭开记忆这一人类最复杂大脑活动的面纱。而新技术新方法的运用，总能将这一探索往前推进一步。本文所涉及的新技术如光遗传学和钙成像技术等，可以直接精准激活打开或沉默关闭特定的神经元，考察其作用，也给神经递质的作用机制研

究打开了新的视野。借助于新技术，我们可以更直接地观测到神经元突触可塑性的变化过程，及在记忆更新过程中分子层面的因素发挥的作用。给精神疾病的药物治疗提供更为精确的靶点和寻找新的治疗途径。同时，多手段多模态的研究也为了解记忆更新的本质提供了更为全面的视角。

5.3 展望

朝向临床应用的再巩固干预研究通常是指向负性记忆与非适应性记忆，例如恐惧记忆、创伤记忆、回避行为、成瘾记忆等。因此，未来还应加强临床和亚临床被试的研究和个体差异研究。有研究表明，不同性别被试在特定脑区中神经递质释放调节存在明显不同，因此性别差异作为一种个体差异需要引起重视(Zachry et al., 2021)。另外，动物研究是否能完全迁移到人还应当慎重，未来可以加强动物与人类对比研究，以及直接使用人类被试的研究，以增加结论的可推广性。总之，记忆的动态更新本质及其利用为治愈临床精神疾病带来崭新希望，通过深入探索神经递质在这一过程中的作用，会全面深化我们对记忆本质的理解，并增强我们在实验室研究和临床治疗中进行记忆更新的能力，具有重要意义和广阔的前景。

参考文献

李俊娇, 陈伟, 石佩, 董媛媛, & 郑希付. (2022). 预期错误在恐惧记忆更新中的作用与机制. *心理科学进展, 30*(4), 834-850. doi:10.3724/sp.J.1042.2022.00834

Abouelnaga, K. H., Huff, A. E., O'Neill, O. S., Messer, W. S., & Winters, B. D. (2023). Activating M1 muscarinic cholinergic receptors induces destabilization of resistant contextual fear memories in rats. *Neurobiology of Learning and Memory, 205*, 107821. doi:https://doi.org/10.1016/j.nlm.2023.107821

Agus, A., Planchais, J., & Sokol, H. (2018). Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host & Microbe, 23*(6), 716-724. doi:10.1016/j.chom.2018.05.003

Arellano Pérez, A. D., Popik, B., & de Oliveira Alvares, L. (2020). Rewarding information presented during reactivation attenuates fear memory: Methylphenidate and fear memory updating. *Neuropharmacology, 171*. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108107

Baratti, C. M., Boccia, M. M., & Blake, M. G. (2009). Pharmacological effects and behavioral interventions on memory consolidation and reconsolidation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 42*.

Bhattacharya, S., Kimble, W., Buabeid, M., Bhattacharya, D., Bloemer, J., Alhowail, A., . . . Suppiramaniam, V. (2017). Altered AMPA receptor expression plays an important role in inducing bidirectional synaptic plasticity during contextual fear memory reconsolidation. *Neurobiol Learn Mem, 139*, 98-108. doi:10.1016/j.nlm.2016.12.013

Blake, M. G., Boccia, M. M., Krawczyk, M. C., Delorenzi, A., & Baratti, C. M. (2012). Choline reverses scopolamine-induced memory impairment by improving memory reconsolidation. *Neurobiology of Learning and Memory, 98*(2), 112-121. doi:10.1016/j.nlm.2012.07.001

Bostancıklıoğlu, M. (2019). Optogenetic stimulation of serotonin nuclei retrieve the lost memory in Alzheimer's disease. *Journal of Cellular Physiology, 235*(2), 836-847. doi:10.1002/jcp.29077

Breton-Provencher, V., Drummond, G. T., Feng, J., Li, Y., & Sur, M. (2022). Spatiotemporal dynamics of noradrenaline during learned behaviour. *Nature, 606*(7915), 732-738. doi:10.1038/s41586-022-04782-2

Cahill, E. N., & Milton, A. L. (2019). Neurochemical and molecular mechanisms underlying the retrieval-extinction effect. *Psychopharmacology (Berl), 236*(1), 111-132. doi:10.1007/s00213-018-5121-3

Chen, W., Li, J., Xu, L., Zhao, S., Fan, M., & Zheng, X. (2020). Destabilizing Different Strengths of Fear Memories Requires Different Degrees of Prediction Error During Retrieval. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 14*, 598924. doi:10.3389/fnbeh.2020.598924

Chen, W., Li, J., Zhang, X., Dong, Y., Shi, P., Luo, P., & Zheng, X. (2021). Retrieval-extinction as a reconsolidation-based treatment for emotional disorders:Evidence from an extinction retention test shortly after intervention. *Behaviour Research and Therapy, 139*, 103831. doi:10.1016/j.brat.2021.103831

Ciranna, L. (2006). Serotonin as a Modulator of Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission: Implications in Physiological Functions and in Pathology. *Current Neuropharmacology, 4*(2), 101-114.

Dai, J.-X., Han, H.-L., Tian, M., Cao, J., Xiu, J.-B., Song, N.-N., . . . Xu, L. (2008). Enhanced contextual fear memory in central serotonin-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 105*(33), 11981-11986. doi:10.1073/pnas.0801329105

Das, R. K., Gale, G., Walsh, K., Hennessy, V. E., Iskandar, G., Mordecai, L. A., . . . Kamboj, S. K. (2019). Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories. *Nat Commun, 10*(1), 5187. doi:10.1038/s41467-019-13162-w

Dennis, T. S., & Perrotti, L. I. (2015). Erasing drug memories through the disruption of memory reconsolidation: A review of glutamatergic mechanisms. *Journal of Applied Biobehavioral Research, 20*(3), 101-129.

Elsey, J. W. B., Filmer, A. I., Galvin, H. R., Kurath, J. D., Vossoughi, L., Thomander, L. S., . . . Kindt, M. (2020). Reconsolidation-based treatment for fear of public speaking: a systematic pilot study using propranolol. *Transl Psychiatry, 10*(1), 179. doi:10.1038/s41398-020-0857-z

Elsey, J. W. B., & Kindt, M. (2017). Tackling maladaptive memories through reconsolidation: From neural to clinical science. *Neurobiol Learn Mem, 142*(Pt A), 108-117. doi:10.1016/j.nlm.2017.03.007

Espejo, P. J., Ortiz, V., Martijena, I. D., & Molina, V. A. (2017). GABAergic signaling within the Basolateral Amygdala Complex modulates resistance to the labilization/reconsolidation process. *Neurobiol Learn Mem, 144*, 166-173. doi:10.1016/j.nlm.2017.06.004

Esser, R., Korn, C. W., Ganzer, F., & Haaker, J. (2021). L-DOPA modulates activity in the vmPFC, nucleus accumbens, and VTA during threat extinction learning in humans. *eLife, 10*. doi:10.7554/eLife.65280

Flavell, C. R., & Lee, J. L. C. (2019). Dopaminergic D1 receptor signalling is necessary, but not sufficient for cued fear memory destabilisation. *Psychopharmacology, 236*(12), 3667-3676. doi:10.1007/s00213-019-05338-5

Frick, A., Björkstrand, J., Lubberink, M., Eriksson, A., Fredrikson, M., & Åhs, F. (2021). Dopamine and fear memory formation in the human amygdala. *Molecular Psychiatry, 27*(3), 1704-1711. doi:10.1038/s41380-021-01400-x

Garcia-delaTorre, P., Pérez-Sánchez, C., Guzmán-Ramos, K., & Bermúdez-Rattoni, F. (2014). Role of glutamate receptors of central and basolateral amygdala nuclei on retrieval and reconsolidation of taste aversive memory. *Neurobiology of Learning and Memory, 111*, 35-40. doi:https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.03.003

Gieros, K., Sobczuk, A., & Salinska, E. (2012). Differential involvement of mGluR1 and mGluR5 in memory reconsolidation and retrieval in a passive avoidance task in 1-day old chicks. *Neurobiology of Learning and Memory, 97*(1), 165-172. doi:https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.11.004

Gonzalez, M. C., Radiske, A., & Cammarota, M. (2019). On the Involvement of BDNF Signaling in Memory Reconsolidation. *Front Cell Neurosci, 13*, 383. doi:10.3389/fncel.2019.00383

Goral, R. O., Harper, K. M., Bernstein, B. J., Fry, S. A., Lamb, P. W., Moy, S. S., . . . Yakel, J. L. (2022). Loss of GABA co-transmission from cholinergic neurons impairs behaviors related to hippocampal, striatal, and medial prefrontal cortex functions. *Front Behav Neurosci, 16*, 1067409. doi:10.3389/fnbeh.2022.1067409

Haubrich, J., Bernabo, M., & Nader, K. (2020). Noradrenergic projections from the locus coeruleus to the amygdala constrain fear memory reconsolidation. *eLife, 9*. doi:10.7554/eLife.57010

Hong, I., Kim, J., Kim, J., Lee, S., Ko, H. G., Nader, K., . . . Choi, S. (2013). AMPA receptor exchange underlies transient memory destabilization on retrieval. *Proc Natl Acad Sci U S A, 110*(20), 8218-8223. doi:10.1073/pnas.1305235110

Hu, H., Cui, Y., & Yang, Y. (2020). Circuits and functions of the lateral habenula in health and in disease. *Nature Reviews Neuroscience, 21*(5), 277-295. doi:10.1038/s41583-020-0292-4

Hu, J., Wang, Z., Feng, X., Long, C., & Schiller, D. (2019). Post-retrieval oxytocin facilitates next day extinction of threat memory in humans. *Psychopharmacology (Berl), 236*(1), 293-301. doi:10.1007/s00213-018-5074-6

Huff, A. E., McGraw, S. D., & Winters, B. D. (2021). Muscarinic (M1) cholinergic receptor activation within the dorsal hippocampus promotes destabilization of strongly encoded object location memories. *Hippocampus, 32*(1), 55-66. doi:10.1002/hipo.23396

Junjiao, L., Wei, C., Jingwen, C., Yanjian, H., Yong, Y., Liang, X., . . . Xifu, Z. (2019). Role of prediction error in destabilizing fear memories in retrieval extinction and its neural mechanisms. *Cortex, 121*, 292-307. doi:10.1016/j.cortex.2019.09.003

Keri, S. (2022). Trauma and Remembering: From Neuronal Circuits to Molecules. *Life (Basel), 12*(11). doi:10.3390/life12111707

Kindt, M. (2018a). The surprising subtleties of changing fear memory: a challenge for translational science. *Philosophical Transactions of The Royal Society B Biological Sciences, 373*(1742). doi:10.1098/rstb.2017.0033

Kindt, M. (2018b). The surprising subtleties of changing fear memory: a challenge for translational science. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci B, 373*, 20170033. doi:10.1098/rstb.2017.0033

Krawczyk, M. C., Millan, J., Blake, M. G., & Boccia, M. M. (2021). Role of prediction error and the cholinergic system on memory reconsolidation processes in mice. *Neurobiology of Learning and Memory, 185*. doi:10.1016/j.nlm.2021.107534

Lee, J. L., Everitt, B. J., & Thomas, K. L. (2004). Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science, 304*(5672), 839-843.

Lee, J. L. C. (2008). Memory reconsolidation mediates the strengthening of memories by additional learning. *Nature Neuroscience, 11*(11), 1264-1266. doi:10.1038/nn.2205

Li, J., Caoyang, J., Chen, W., Jie, J., Shi, P., Dong, Y., . . . Zheng, X. (2023). Effects of the retrieval-extinction paradigm with abstract reminders on fear memory extinction. *Biological Psychology, 177*, 108502. doi:https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2023.108502

Liu, X., Ma, L., Li, H. H., Huang, B., Li, Y. X., Tao, Y. Z., & Ma, L. (2015). β-Arrestin–biased signaling mediates memory reconsolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 112*(14), 4483-4488. doi:10.1073/pnas.1421758112

Lynch, M. (2004). Long-Term Potentiation and Memory. *Physiological Reviews, 84*(1), 87-136. doi:10.1152/physrev.00014.2003

Makkar, S. R., Zhang, S. Q., & Cranney, J. (2010). Behavioral and neural analysis of GABA in the acquisition, consolidation, reconsolidation, and extinction of fear memory. *Neuropsychopharmacology, 35*(8), 1625-1652. doi:10.1038/npp.2010.53

Merlo, E., Ratano, P., Ilioi, E. C., Robbins, M. A. L. S., Everitt, B. J., & Milton, A. L. (2015). Amygdala Dopamine Receptors Are Required for the Destabilization of a Reconsolidating Appetitive Memory. *eneuro, 2*(1). doi:10.1523/eneuro.0024-14.2015

Milton, A. L., Das, R. K., & Merlo, E. (2023). The challenge of memory destabilisation: From prediction error to prior expectations and biomarkers. *Brain Res Bull, 194*, 100-104. doi:10.1016/j.brainresbull.2023.01.010

Milton, A. L., Merlo, E., Ratano, P., Gregory, B. L., Dumbreck, J. K., & Everitt, B. J. (2013). Double dissociation of the requirement for GluN2B- and GluN2A-containing NMDA receptors in the destabilization and restabilization of a reconsolidating memory. *The Journal of Neuroscience, 33*(3), 1109-1115. doi:10.1523/JNEUROSCI.3273-12.2013

Monfils, M.-H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-Reconsolidation Boundaries: Key to Persistent Attenuation of Fear Memories. *Science, 324*, 951-955. doi:10.1126/science.1167975

Monfils, M. H., & Holmes, E. A. (2018). Memory boundaries: opening a window inspired by reconsolidation to treat anxiety, trauma-related, and addiction disorders. *The Lancet Psychiatry, 5*(12), 1032-1042. doi:10.1016/s2215-0366(18)30270-0

Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fearmemories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature, 406*, 722-726.

Nikitin, V. P., Solntseva, S. V., Kozyrev, S. A., Nikitin, P. V., & Shevelkin, A. V. (2018). NMDA or 5-HT receptor antagonists impair memory reconsolidation and induce various types of amnesia. *Behavioural Brain Research, 345*, 72-82. doi:10.1016/j.bbr.2018.02.036

Nikitin, V. P., Solntseva, S. V., Nikitin, P. V., & Kozyrev, S. A. (2015). The role of DNA methylation in the mechanisms of memory reconsolidation and development of amnesia. *Behav Brain Res, 279*, 148-154. doi:10.1016/j.bbr.2014.11.025

Ogren, S. O., Eriksson, T. M., Elvander-Tottie, E., D'Addario, C., Ekstrom, J. C., Svenningsson, P., . . . Stiedl, O. (2008). The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory. *Behav Brain Res, 195*(1), 54-77. doi:10.1016/j.bbr.2008.02.023

Orsi, S. A., Devulapalli, R. K., Nelsen, J. L., McFadden, T., Surineni, R., & Jarome, T. J. (2019). Distinct subcellular changes in proteasome activity and linkage-specific protein polyubiquitination in the amygdala during the consolidation and reconsolidation of a fear memory. *Neurobiol Learn Mem, 157*, 1-11. doi:10.1016/j.nlm.2018.11.012

Pal, M. M. (2021). Glutamate: The Master Neurotransmitter and Its Implications in Chronic Stress and Mood Disorders. *Frontiers in Human Neuroscience, 15*. doi:10.3389/fnhum.2021.722323

Paulus, D. J., Kamboj, S. K., Das, R. K., & Saladin, M. E. (2019). Prospects for reconsolidation-focused treatments of substance use and anxiety-related disorders. *Curr Opin Psychol, 30*, 80-86. doi:10.1016/j.copsyc.2019.03.001

Pepeu, G., & Giovannini, M. G. (2004). Changes in Acetylcholine Extracellular Levels During Cognitive Processes: Table 1. *Learning & Memory, 11*(1), 21-27. doi:10.1101/lm.68104

Qi, S., Tan, S. M., Wang, R., Higginbotham, J. A., Ritchie, J. L., Ibarra, C. K., . . . Fuchs, R. A. (2022). Optogenetic inhibition of the dorsal hippocampus CA3 region during early-stage cocaine-memory reconsolidation disrupts subsequent context-induced cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology, 47*(8), 1473-1483. doi:10.1038/s41386-022-01342-0

Ranjbar-Slamloo, Y., & Fazlali, Z. (2020). Dopamine and Noradrenaline in the Brain; Overlapping or Dissociate Functions? *Frontiers in Molecular Neuroscience, 12*. doi:10.3389/fnmol.2019.00334

Rao-Ruiz, P., Rotaru, D. C., Loo, R. J. v. d., Mansvelder, H. D., Stiedl, O., Smit, A. B., & Spijker, S. (2011). Retrieval-specific endocytosis of GluA2-AMPARs underlies adaptive reconsolidation of contextual fear. *Nature Neuroscience, 14*. doi:https://doi.org/10.1038/nn.2907

Ratano, P., Everitt, B. J., & Milton, A. L. (2014). The CB1 Receptor Antagonist AM251 Impairs Reconsolidation of Pavlovian Fear Memory in the Rat Basolateral Amygdala. *Neuropsychopharmacology, 39*(11), 2529-2537. doi:10.1038/npp.2014.103

Reichelt, A. C., Exton-McGuinness, M. T., & Lee, J. L. C. (2013). Ventral Tegmental Dopamine Dysregulation Prevents Appetitive Memory Destabilization. *Journal of Neuroscience, 33*(35), 14205-14210. doi:10.1523/jneurosci.1614-13.2013

Rose, J. K., & Rankin, C. H. (2006). Blocking memory reconsolidation reverses memory-associated changes in glutamate receptor expression. *J Neurosci, 26*(45), 11582-11587. doi:10.1523/JNEUROSCI.2049-06.2006

Rossato, J. I., Köhler, C. A., Radiske, A., Lima, R. H., Bevilaqua, L. R. M., & Cammarota, M. (2015). State-dependent effect of dopamine D1/D5 receptors inactivation on memory destabilization and reconsolidation. *Behavioural Brain Research, 285*, 194-199. doi:10.1016/j.bbr.2014.09.009

Rossato, J. I., Radiske, A., Gonzalez, M. C., Apolinário, G., de Araújo, R. L. S., Bevilaqua, L. R. M., & Cammarota, M. (2023). NMDARs control object recognition memory destabilization and reconsolidation. *Brain Research Bulletin, 197*, 42-48. doi:10.1016/j.brainresbull.2023.03.013

Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature, 463*(7277), 49-53. doi:10.1038/nature08637

Schmidt, S. D., Furini, C. R. G., Zinn, C. G., Cavalcante, L. E., Ferreira, F. F., Behling, J. A. K., . . . Izquierdo, I. (2017). Modulation of the consolidation and reconsolidation of fear memory by three different serotonin receptors in hippocampus. *Neurobiol Learn Mem, 142*(Pt A), 48-54. doi:10.1016/j.nlm.2016.12.017

Shehata, M., Abdou, K., Choko, K., Matsuo, M., Nishizono, H., & Inokuchi, K. (2018). Autophagy Enhances Memory Erasure through Synaptic Destabilization. *J Neurosci, 38*(15), 3809-3822. doi:10.1523/JNEUROSCI.3505-17.2018

Sinclair, A. H., Manalili, G. M., Brunec, I. K., Adcock, R. A., & Barense, M. D. (2021). Prediction errors disrupt hippocampal representations and update episodic memories. *Proc Natl Acad Sci U S A, 118*(51). doi:10.1073/pnas.2117625118

Sippy, T., & Tritsch, N. X. (2023). Unraveling the dynamics of dopamine release and its actions on target cells. *Trends Neurosci, 46*(3), 228-239. doi:10.1016/j.tins.2022.12.005

Solis, C. A. d., Gonzalez, C. U., Galdamez, M. A., Perish, J. M., Woodard, S. W., Salinas, C. E., . . . Ploski, J. E. (2019). Increasing Synaptic GluN2B levels within the Basal and Lateral Amygdala Enables the Modification of Strong Reconsolidation Resistant Fear Memories. *bioRxiv*, 537142. doi:10.1101/537142

Stan, T. L. (2014). 5-HT receptor-mediated modulation of glutamate transmission in the hippocampus and prefrontal cortex and its relation to cognition and depression.

Stiver, M. L., Cloke, J. M., Nightingale, N., Rizos, J., Messer, W. S., Jr., & Winters, B. D. (2017). Linking muscarinic receptor activation to UPS-mediated object memory destabilization: Implications for long-term memory modification and storage. *Neurobiol Learn Mem, 145*, 151-164. doi:10.1016/j.nlm.2017.10.007

Stiver, M. L., Jacklin, D. L., Mitchnick, K. A., Vicic, N., Carlin, J., O'Hara, M., & Winters, B. D. (2015). Cholinergic manipulations bidirectionally regulate object memory destabilization. *Learn Mem, 22*(4), 203-214. doi:10.1101/lm.037713.114

Troyner, F., & Bertoglio, L. J. (2020). Thalamic nucleus reuniens regulates fear memory destabilization upon retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory, 175*. doi:10.1016/j.nlm.2020.107313

Vigil, F. A., & Giese, K. P. (2018). Calcium/calmodulin-dependent kinase II and memory destabilization: a new role in memory maintenance. *Journal of Neurochemistry, 147*(1), 12-23. doi:10.1111/jnc.14454

Wideman, C. E. (2023). Acetylcholine: The Key to Unlocking Memories for Modification.

Wideman, C. E., Jardine, K. H., & Winters, B. D. (2018). Involvement of classical neurotransmitter systems in memory reconsolidation: Focus on destabilization. *Neurobiology of Learning and Memory, 156*, 68-79. doi:10.1016/j.nlm.2018.11.001

Wideman, C. E., Minard, E. P., Zakaria, J. M., Capistrano, J. D. R., Scott, G. A., & Winters, B. D. (2022). Dissociating the involvement of muscarinic and nicotinic cholinergic receptors in object memory destabilization and reconsolidation. *Neurobiology of Learning and Memory, 195*. doi:10.1016/j.nlm.2022.107686

Xie, G., Zuo, W., Wu, L., Li, W., & Ye, J. H. (2016). Serotonin modulates glutamatergic transmission to neurons in the lateral habenula. *Scientific Reports, 6*, 23798.

Yang, X., Gong, R., Qin, L., Bao, Y., Fu, Y., Gao, S., . . . Lu, W. (2022). Trafficking of NMDA receptors is essential for hippocampal synaptic plasticity and memory consolidation. *Cell Rep, 40*(7), 111217. doi:10.1016/j.celrep.2022.111217

Zachry, J. E., Nolan, S. O., Brady, L. J., Kelly, S. J., Siciliano, C. A., & Calipari, E. S. (2021). Sex differences in dopamine release regulation in the striatum. *Neuropsychopharmacology, 46*(3), 491-499. doi:10.1038/s41386-020-00915-1

Zeng, J., Li, X., Zhang, R., Lv, M., Wang, Y., Tan, K., . . . Li, Y. (2023). Local 5-HT signaling bi-directionally regulates the coincidence time window for associative learning. *Neuron, 111*(7), 1118-1135 e1115. doi:10.1016/j.neuron.2022.12.034

Zuccolo, P. F., & Hunziker, M. H. L. (2019). A review of boundary conditions and variables involved in the prevention of return of fear after post-retrieval extinction. *Behav Processes, 162*, 39-54. doi:10.1016/j.beproc.2019.01.011